Aus der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Berlin - Wilmersdorf

Direktor: Chefarzt Dr. med. H. A. Hötzl

Vergleichende Untersuchungen zur Festlegung des Normalbereichs der Glutamat-Oxalacetat- und der Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Kölling
aus Berlin
1968

Aus der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Berlin - Wilmersdorf

Direktor: Chefarzt Dr. med. H. A. Hötzl

Vergleichende Untersuchungen zur Festlegung des Normalbereichs der Glutamat-Oxalacetat- und der Glutamat-Pyruvat-Transaminase im Serum.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Kölling
aus Berlin
1968

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Gerhard L a u d a h n

Korreferent: Professor Dr. med. Hans-Joachim D u l c e

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 18. 12. 1968

MEINER MUTTER

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552710_0022

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung - Fragestellung 4

B. Material und Methodik..... 6

I. Auswahl der Normalpersonen

II. Technik der Transaminasenbestimmung

III. Statistische Bearbeitung der Meßergebnisse

C. Ergebnisse..... 13

D. Diskussion der Befunde 24

E. Zusammenfassung 29

F. Literaturverzeichnis 31

A. E I N L E I T U N G

Transaminasenreaktionen sind seit einer Veröffentlichung durch BRAUNSTEIN und KRITZMANN im Jahre 1937 (2) bekannt. In der Folgezeit wurden enzymatische Reaktionen, an denen Transaminasen beteiligt sind, zunächst an pflanzlichen und tierischen Geweben sowie an Mikroorganismen untersucht. Diese Arbeiten wurden von BRAUNSTEIN 1947 und COHEN 1951, 1954 zusammenfassend referiert (3, 5, 6).

KARMEN und WROBLEWSKI haben erstmalig die Aktivitäten der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) im menschlichen Serum gemessen und die Testbedinungen dafür festgelegt (39,40). Diese Bestimmungen sind seitdem zu einer klinischen Routinemethode geworden und werden heute meist mit handelsüblichen Reagenzienzusammenstellungen durchgeführt. Die Konzentrationen der Reagenzien entsprechen dabei den Angaben von KARMEN und WROBLEWSKI.

Bei weiterer Grundlagenforschung wurde von Richard J. HENRY et al. (14) mitgeteilt, daß die in der Originalveröffentlichung angegebenen Substratmengen zu gering sind. Für eine exakte Ermittlung von Enzymaktivitäten ist jedoch zu fordern, daß die Testbedingungen z.B. pH, Substrat- und Coenzymkonzentrationen, Temperatur optimal sind.

HENRY et al. ermittelten bei Erhöhung der Substratkonzentrationen und bei je 40 Gesunden für beide Enzyme Aktivitätssteigerungen um 20 bzw. 48 % für SGOT bzw. SGPT gegenüber den Testbedingungen von Karmen und WROBLEWSKI.

In der Folgezeit ist mehrfach auf die Notwendigkeit optimaler Substratkonzentrationen hingewiesen worden (20, 30), ohne daß jedoch entsprechende Nachuntersuchungen durchgeführt wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurde daher diesem Problem nachgegangen. Anhand einer großen Zahl Gesunder beiderlei Geschlechts wurde das alte Testverfahren mit substratoptimierten Tests verglichen.

FRAGESTELLUNG

1. Welche grundsätzlichen Veränderungen zeigen sich bei Vergleich der Werte, die nach altem Testverfahren und bei Verwendung substratoptimierter Tests gewonnen wurden?

2. Ergeben sich hierbei Unterschiede in den einzelnen Altersgruppen?

3. Sind Geschlechtsunterschiede feststellbar?

4. Welche statistisch definierten Normalbereiche ergeben sich für den optimierten Test?

5. Besteht eine konstante Abhängigkeit der Relatien: optimierter Test/alter Test von der Höhe der gemessenen Aktivität im alten Test?

B. MATERIAL UND METHODIK

I. Auswahl der Normalpersonen

Bestimmt wurden die Aktivitäten der Serum-Glutamat-Oxalacetat- und der Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminasen (SGOT, SGPT) bei insgesamt 280 klinisch gesunden Versuchspersonen, davon waren 140 Frauen und 140 Männer. Die weitere Einteilung erfolgte in je sieben Altersgruppen mit jeweils 20 Versuchspersonen. Das Blut wurde dabei morgens zwischen 7^{00} und 9^{00} Uhr nüchtern abgenommen, nach Gerinnung zentrifugiert und sofort anschließend verarbeitet.

II. Technik der Transaminasenbestimmung:

Die Aktivitäten der beiden Enzyme wurden im optischen Test mit dem Zeiss Photometer PM Q II bei einer Wellenlänge von 366 nm, einer Temperatur von 25° C und einer Schichtdicke von 1 cm bestimmt.

Es wurden einmal die bisher üblichen Testansätze, zum anderen Ansätze mit optimalen Substratkonzentrationen verwendet; für jede Serumprobe ergaben sich also vier Messwerte. Dafür standen Reagenzien der Biochemica-Testkombinationen und Erprobungsmuster der Fa. C.F. BOEHRINGER und Söhne, Mannheim, zur Verfügung. In Vorversuchen waren für die Erprobungsmuster optimale Konzentrationen ermittelt worden.

a) GOT-Test:

Prinzip: Die Gleichgewichtsreaktion

Asparaginat+alpha-Ketoglutarat $\rightleftharpoons$ Glutamat+Oxalacet

wird durch das Enzym GOT katalysiert. Bei der von links nach rechts ablaufenden Reaktion entspricht die Aktivität der Transaminase der pro Zeiteinheit entstehenden Oxalacetatmenge. Diese wird durch eine

gekoppelte Indikatorreaktion bestimmt:

$$\text{Oxalacetat} + \text{NADH}^+ + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{Malat} + \text{NAD}$$

Dabei ist der NADH-Verbrauch proportional der gebildeten Menge an Oxalacetat und somit Meßgröße.

Konzentration der Substrate im alten Test.

Lösung 1 0,1 M Phosphatpuffer, ph = 7,4; 0,04 M L-Aspartat

Lösung 2 0,012 M NADH

Lösung 3 0,25 mg MDH/ml; 0,25 mg LDH/ml

Lösung 4 0,25 M Ketoglutarat

Nacheinander werden:

3,00 ml der Lösung 1
0,05 ml der Lösung 2
0,05 ml der Lösung 3
0,50 ml Serum (hämolysefrei)

in ein Reagenzglas pipettiert und das Gemisch 5 Minuten bei 25° C im Wasserbad inkubiert. Danach wird 0,10 ml der Lösung 4 zugegeben und am Photometer die Extinktion abgelesen. Nach genau 1, 2 und 3 Minuten wird die Ablesung wiederholt. Aus den Extinktionsdifferenzen pro Minute (Δ E/min) wird ein Mittelwert gebildet. Dieser geht in folgende Berechnung ein:

Δ E/min 366 nm . 2240 Millieinheiten (mU) im ml Serum.

Die Einheiten entsprechen der internationalen Festlegung (27) und sind so definiert:

1 U (Unit) = Umsatz von 1 μM Substrat/min bei 25° C und Standardbedingungen.

Für den neuen Test ändern sich nur die Konzentrationen der Lösungen:

1 0,1 M Phosphatpuffer, ph = 7,4; 0,25 M L-Aspartat

4 0,65 M Ketoglutarat

Der übrige Ablauf der Methode ist der unter altem Test beschriebene.

b) GPT-Test:

Prinzip: Die Gleichgewichtsreaktion

Alanin + alpha-Ketoglutarat $\rightleftharpoons$ Glutamat+Pyruvat

wird durch das 'Enzym GPT katalysiert. Als Indikatorreaktion der von links nach rechts ablaufenden Reaktion gilt:

Pyruvat + $NADH^+$ + H^+ $\rightleftharpoons$ Lactat + NAD

Dabei ist der $NADH^+$-Verbrauch proportional der Pyruvatmenge und damit Meßgröße.

Konzentration der Substrate im alten Test:

Lösung 1 0,1 M Phosphatpuffer, ph = 7,4; 0,08 M DL Alanin

Lösung 2 0,012 M NADH

Lösung 3 0,25 mg LDH/ml

Lösung 4 0,25 M alpha-Ketoglutarat

Nacheinander werden:

3,00 ml der Lösung 1
0,05 ml der Lösung 2
0,05 ml der Lösung 3
0,50 ml Serum (hämolysefrei)

in ein Reagenzglas pipettiert und das Gemisch 5 Minuten bei 25° C im Wasserbad inkubiert.

Danach wird mit 0,10 ml der Lösung 4 die Reaktion gestartet und am Photometer die Extinktion abgelesen. Nach genau 1, 2 und 3 Minuten wird die Ablesung wiederholt. Aus den Extinktionsdifferenzen pro Minute (Δ E/min) wird ein Mittelwert gebildet. Dieser geht in folgende Berechnung ein:

Δ E/min 366 nm . 2240 = Millieinheiten (mU) im ml Serum.

Für den <u>neuen Test</u> ändern sich die Konzentrationen der Lösungen:

1 0,1 M Phosphatpuffer, ph = 7,4; 1,0 M L-Alanin
4 0,65 M alpha-Ketoglutarat.

Der übrige Ablauf der Methode ist der unter altem Test beschriebene. In Tabelle I sind die Substrate mit Endkonzentrationen zur Transaminasenbestimmung, getrennt nach altem und neuem Test, zusammengestellt.

Tabelle I:

Vergleich der Endkonzentrationen im alten und optimierten Test.

	ALTER TEST	SUBSTRAT	NEUER TEST
G O T	$8{,}11.10^{-2}$ M	Phosphatpuffer	$8{,}11.10^{-2}$ M
	$3{,}2\ .10^{-2}$ M	L - Aspartat	$2{,}03.10^{-1}$ M
	$1{,}62.10^{-4}$ M	NADH	$1{,}62.10^{-4}$ M
	$1{,}25.10^{-2}$ mg	LDH	$1{,}25.10^{-2}$ mg
	$1{,}25.10^{-2}$ mg	MDH	$1{,}25.10^{-2}$ mg
	$6{,}76.10^{-3}$ M	Ketoglutarat	$1{,}76.10^{-2}$ M
G P T	$8{,}11.10^{-2}$ M	Phosphatpuffer	$8{,}11.10^{-2}$ M
	$6{,}5\ .10^{-2}$ M	DL-Alanin/L-Alanin	$8{,}11.10^{-1}$ M
	$1{,}62.10^{-4}$ M	NADH	$1{,}62.10^{-4}$ M
	$1{,}25.10^{-2}$ mg	LDH	$1{,}25.10^{-2}$ mg
	$6{,}76.10^{-3}$ M	alpha-Ketoglutarat	$1{,}76.10^{-2}$ M

III. Statistische Bearbeitung der Meßergebnisse

1. Mittelwerte und Streuungen der Einzelalter aller Vergleichsgruppen wurden unter Zugrundelegung der wissenschaftlichen Tabellen GEIGY 1963 (37) nach folgender Gleichung berechnet:

$$s = \pm \sqrt{\frac{sx^2 - \bar{x} \cdot sx}{n-1}}$$

Darin bedeuten:

s = Streuung der Einzelwerte

n = Anzahl der Versuchspersonen einer Altersgruppe

x = Einzelalter der Versuchspersonen einer Altersgruppe

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel der Einzelalter einer Altersgruppe

sx = Summe der Einzelalter einer Altersgruppe

2. Mittelwerte und Streuungen der gemessenen Aktivitäten für SGOT und SGPT wurden mit dem Computer-Programm IBM/ 7090 IR-VARE errechnet.

Das Programm gliederte sich in vier Abschnitte:

a) Berechnung der statistischen Kenngrößen:

Mittelwerte, Varianzen, Streuungen, Variabilitätskoeffizienten und Streuwerte.

b) Einfache Varianzanalyse. Damit wird auf Unterschiede zwischen den Gruppen im Vergleich zur Streuung innerhalb der Gruppen geprüft.

c) BARTLETT-Test. Dieser überprüft die Homogenität der Varianzen.

d) Multipler T-Test.

Signifikanz wird angenommen, wenn $p \leq 0{,}05$;
hochsignifikant sind Unterschiede, wenn $p \leq 0{,}01$.

3. Die Abhängigkeit der Relation NT/AT von der Höhe der gemessenen Aktivitäten im alten Test wurde durch multiple Regressionsanalyse mit automatischem Abbau überprüft. Dabei wurde das Computer-Programm IBM 1620 / 6.0.043 verwendet.

C. E R G E B N I S S E

1. Altersverteilung der Vergleichsgruppen

Das vorliegende Untersuchungsgut wurde in je sieben Altersgruppen mit jeweils 20 Versuchspersonen - männlichen und weiblichen Geschlechts - eingeteilt. Arithmetische Mittelwerte und Streuungen dieser Gruppen sind in Tabelle II zusammengestellt. Eine Überprüfung der Häufigkeitsverteilung der Einzelwerte zeigte eine annähernd symmetrische Verteilung für beide Geschlechter.

In der Gruppe 80 > 80 sind einige Versuchspersonen über 90 Jahre enthalten. Das erklärt den relativ weiten Streubereich dieser Altersgruppe.

2. GOT-Test

Für SGOT sind arithmetische Mittelwerte und Streuungen der Enzymaktivitäten in allen sieben Altersgruppen getrennt nach Geschlecht, altem (AT) und neuem (NT) Test in Tabelle III zusammengestellt.

Hochsignifikante Unterschiede der Aktivitäten konnten bei Gegenüberstellung von altem und optimiertem Test für alle Altersgruppen und beide Geschlechter ermittelt werden. Bei allen Messungen lagen im neuen Test die Mittelwerte höher als im alten Test.

Frauen zeigten bei Vergleich der Mittelwerte beider Geschlechter im alten und neuen Test niedrigere Aktivitäten als Männer, ausgenommen die Altersgruppe 50-59 Jahre im AT, 50-59 Jahre und 60-69 Jahre im NT.

Tabelle II:

Altersverteilung der Vergleichsgruppen.

Altersgruppe (Jahre)	MÄNNER		FRAUEN	
	n	$\bar{x} \pm s$	n	$\bar{x} \pm s$
20 - 29	20	24,8 ± 2,65	20	24,1 ± 2,72
30 - 39	20	34,1 ± 2,47	20	33,6 ± 3,17
40 - 49	20	44,5 ± 2,60	20	44,2 ± 2,52
50 - 59	20	54,5 ± 2,61	20	55,2 ± 1,91
60 - 69	20	63,3 ± 2,08	20	63,7 ± 2,99
70 - 79	20	75,5 ± 1,15	20	74,8 ± 2,42
80 > 80	20	83,8 ± 4,21	20	84,8 ± 3,19
Insgesamt	140	54,4 ± 2,60	140	54,3 ± 2,70

Im alten Test fanden sich die höchsten Aktivitäten bei Männern der Altersgruppe 70-79 Jahre, bei Frauen der Altersgruppe 50-59 Jahre.

Bei Messung mit optimalen Substratkonzentrationen wurden die höchsten Aktivitäten bei Männern der Altersgruppe 40-49 Jahre, bei Frauen der Altersgruppe 50-59 Jahre gemessen.

Faßt man alle Altersgruppen zusammen, beträgt der Faktor NT/AT = 1,39 für beide Geschlechter.

Der Zuwachs der gemessenen Aktivitäten war bei Männern der Altersgruppe 40-49 Jahre, mit Faktor NT/AT = 1,6, bei Frauen der Gruppe 60-69 Jahre mit Faktor NT/AT = 1,5 am größten.

Werden alle Einzelwerte ohne Berücksichtigung des Geschlechts getrennt nach altem und neuem Test für SGOT zusammengefaßt und beide Bestimmungsarten verglichen, ergeben sich signifikant höhere Aktivitäten im neuen Test (siehe Tabelle V).

3. GPT-Test

Arithmetische Mittelwerte und Streuungen der SGPT-Aktivitäten in allen sieben Altersgruppen sind nach Geschlecht, altem (AT) und neuem (NT) Test getrennt in Tabelle IV zusammengefaßt.

Die Mittelwerte aller Gruppen liegen für den alten Test unter den entsprechenden Werten für SGOT. Im optimierten Test fanden wir dagegen bei den Männern jetzt generell höhere SGPT- als SGOT-Aktivitäten. Bei Frauen lagen nur

Tabelle III:

Mittelwerte und Streuungen der sieben Altersgruppen für SGOT nach altem (AT) und neuem (NT) Test.

SGOT						
Altersgruppe (Jahre)	MÄNNER			FRAUEN		
	AT $\bar{x} \pm s$	NT $\bar{x} \pm s$	Signifikanz	AT $\bar{x} \pm s$	NT $\bar{x} \pm s$	Signifikanz
20 - 29	8,69±2,00	11,75±2,41	++	7,15±2,43	9,03±2,02	++
30 - 39	8,31±1,56	10,81±1,86	++	6,64±2,39	8,96±1,94	++
40 - 49	8,32±2,62	13,31±2,62	++	7,48±1,59	10,79±3,06	++
50 - 59	8,12±2,21	11,17±2,53	++	8,34±1,69	11,60±2,71	++
60 - 69	7,66±2,75	10,87±3,12	++	7,63±2,53	11,42±2,22	++
70 - 79	8,90±2,04	11,17±2,42	++	7,69±2,12	11,04±3,09	++
80 > 80	8,12±2,17	11,82±2,72	++	7,54±2,36	10,20±3,29	++
Alle Altersgruppen zusammen (n = 140)	8,30±2,21	11,55±2,66	++	7,49±2,19	10,43±2,80	++

Tabelle IV:

Mittelwerte und Streuungen der sieben Altersgruppen für SGPT nach altem (AT) und neuem (NT) Test.

SGPT						
Altersgruppe (Jahre)	MÄNNER			FRAUEN		
	AT $\bar{x} \pm s$	NT $\bar{x} \pm s$	Signifikanz	AT $\bar{x} \pm s$	NT $\bar{x} \pm s$	Signifikanz
20 - 29	$5,65 \pm 2,51$	$12,73 \pm 4,99$	++	$4,12 \pm 1,78$	$9,31 \pm 4,20$	++
30 - 39	$5,98 \pm 2,56$	$14,09 \pm 4,90$	++	$3,98 \pm 1,55$	$9,13 \pm 2,36$	++
40 - 49	$6,89 \pm 2,69$	$15,39 \pm 5,94$	++	$5,28 \pm 2,39$	$10,62 \pm 3,55$	++
50 - 59	$5,76 \pm 2,00$	$12,74 \pm 3,96$	++	$5,83 \pm 2,77$	$13,71 \pm 6,01$	++
60 - 69	$6,56 \pm 3,38$	$15,05 \pm 5,72$	++	$4,56 \pm 2,73$	$12,15 \pm 4,79$	++
70 - 79	$5,88 \pm 2,77$	$12,17 \pm 4,63$	++	$4,34 \pm 2,46$	$9,93 \pm 4,07$	++
80 > 80	$4,94 \pm 2,13$	$11,99 \pm 4,22$	++	$4,50 \pm 2,17$	$10,39 \pm 4,59$	++
Alle Altersgruppen zusammen (n = 140)	$5,95 \pm 2,62$	$13,45 \pm 5,02$	++	$4,66 \pm 2,34$	$10,74 \pm 4,52$	++

die Mittelwerte in den Altersgruppen 40-49 und 70-79 Jahre unter den entsprechenden Werten für SGOT.

Hochsignifikante Unterschiede konnten bei Gegenüberstellung von altem und optimierten Test für alle Altersgruppen und beide Geschlechter ermittelt werden. Bei allen Messungen lagen im neuen Test die Mittelwerte höher als im alten Test.

Frauen zeigten bei Vergleich der Mittelwerte beider Geschlechter im alten und neuen Test niedrigere Aktivitäten als Männer, ausgenommen die Altersgruppe 50-59 Jahre im alten und neuen Test.

Im alten Test fanden sich die höchsten Aktivitäten bei Männern der Altersgruppe 40-49 Jahre, bei Frauen 50-59 Jahre. Auch bei Messung mit optimaler Substratkonzentration änderte sich hieran nichts.

Faßt man alle Altersgruppen zusammen, so beträgt der Faktor NT/AT bei Männern 2,26, bei Frauen 2,30.

Der Zuwachs der gemessenen Aktivitäten war bei Männern der Altersgruppe 80>80 Jahre mit Faktor NT/AT = 2,43, bei Frauen der Altersgruppe 50-59 Jahre mit Faktor NT/AT = 2,88 am größten.

Werden alle Einzelwerte ohne Berücksichtigung des Geschlechts getrennt nach altem und neuem Test für SGPT zusammengefaßt und beide Bestimmungsarten verglichen, ergeben sich signifikant höhere Aktivitäten im neuen Test (siehe Tabelle V).

Abb. 1: Abhängigkeit der Relation NT/AT von der Höhe der Aktivität im alten Test.

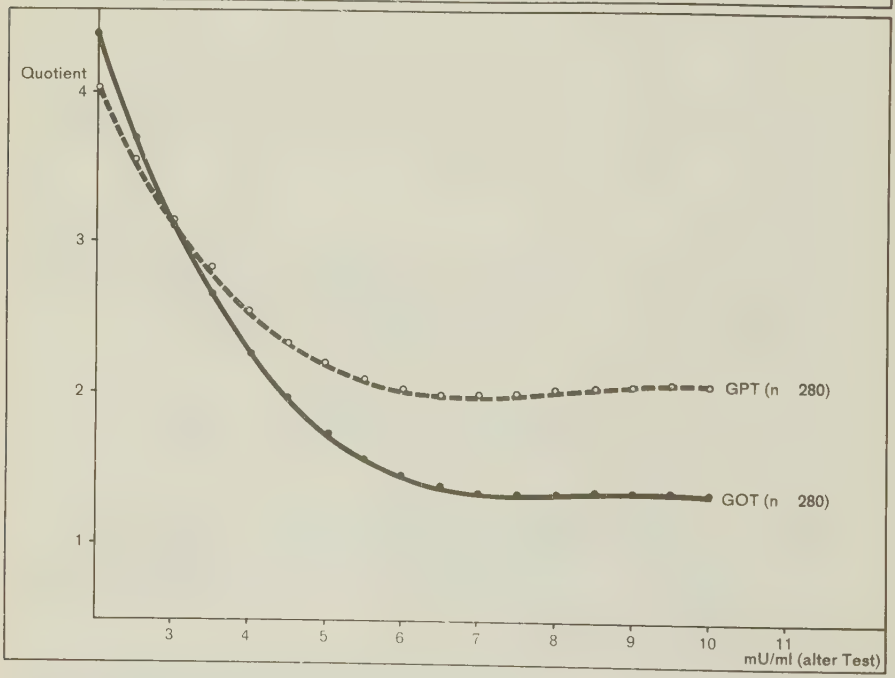


Tabelle V

	n	AT (mU)	NT (mU)	NT/AT	Signifikanz
SGOT	280	7,9	11,0	1,39	++
SGPT	280	5,3	12,1	2,28	++

4. Regressionsanalyse

Die Abhängigkeit der Relation NT/AT von der Höhe der gemessenen Aktivität im alten Test wurde durch die multiple Regressionsanalyse mit automatischem Abbau überprüft.

Dabei zeigte sich, daß im Intervall von 2-10 Aktivitätseinheiten die Abhängigkeit durch ein Polynom 3. Grades dargestellt werden kann. Die Koeffizienten der linearen, quadratischen und kubischen Glieder waren nach dem F-Test hochsignifikant unterschiedlich. (siehe Abb. 1)

5. Gruppenvergleich

In Tabelle VI sind arithmetische Mittelwerte der Altersgruppen 20-40 Jahre und 60-80 Jahre nach Geschlechtern getrennt für SGOT und SGPT zusammengestellt.

Höhere Aktivitäten der Altersgruppen 60-8o Jahre gegenüber den Gruppen 20-40 Jahre zeigten sich nur bei Frauen.

Dabei waren die Unterschiede bei Verwendung optimierter Tests wesentlich ausgeprägter.

Tabelle VI: Gruppenvergleich 20-40 J. und 60-80 J.

Altersgruppe	AT ($\bar{x}$) (mU)		NT ($\bar{x}$) (mU)	
	m	w	m	w
SGOT (20-40 J.)	8,5	6,7	11,3	9,0
(60-80 J.)	8,3	7,7	11,0	11,2
SGPT (20-40 J.)	5,8	4,0	13,4	9,2
(60-80 J.)	6,2	4,5	13,6	11,0

6. Normalbereiche für optimierte Tests

Faßt man alle Altersgruppen nach Geschlechtern getrennt zusammen, so würden sich für beide Enzyme folgende Normalbereiche ergeben:

SGOT m 6,2 - 17,0 mU/ml
w 4,8 - 16,0 mU/ml

SGPT m 3,5 - 23,5 mU/ml
w 1,7 - 19,7 mU/ml

Da jedoch innerhalb der Altersgruppen bei Vergleich der Mittelwerte hochsignifikante Unterschiede bestehen, ist die Errechnung eines derartigen allgemeingültigen Normalbereichs - so wie es bisher üblich war - nicht mehr möglich.

Zur Beurteilung individueller klinischer Befunde empfiehlt sich daher die Benutzung einer graphischen Darstellung der Normalbereiche, wie sie in den Abb. 2-5 vorgenommen wurde.

Abb. 2. Normalbereich für optimierte Tests (SGOT-Männer).

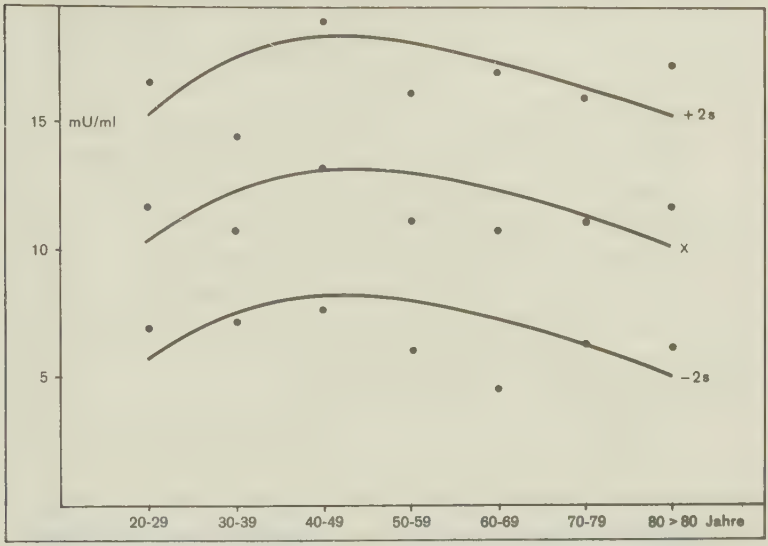


Abb. 3: Normalbereich für optimierte Tests (SGOT-Frauen).

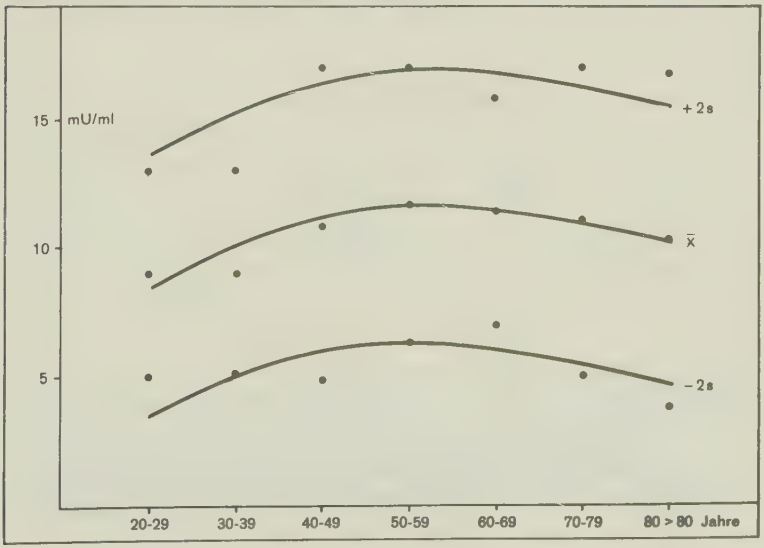


Abb. 4: Normalbereich für optimierte Tests (SGPT-Männer).

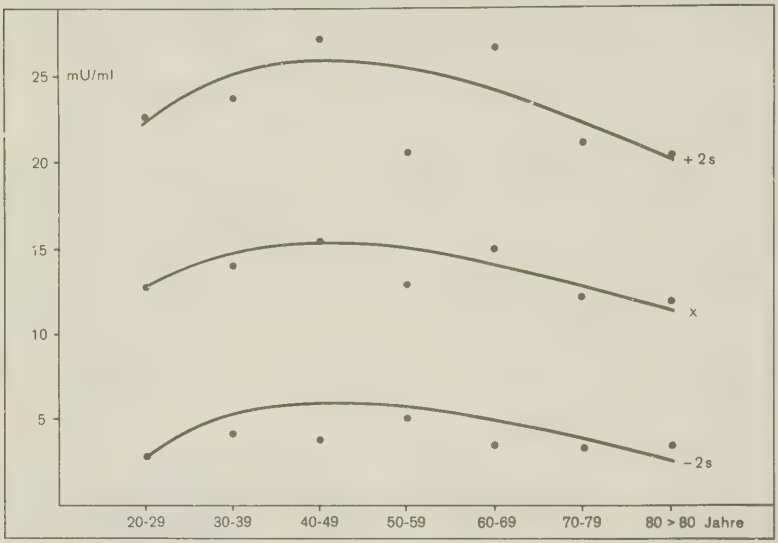
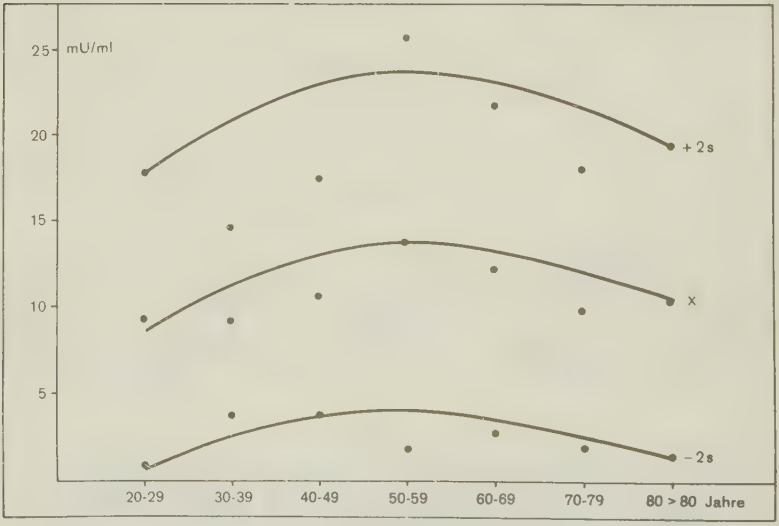


Abb. 5: Normalbereich für optimierte Tests (SGPT-Frauen).



D. Diskussion der Befunde

Die Empfindlichkeit und damit die Aussagefähigkeit einer Methode wird bei zu weit gefaßtem Normalbereich erheblich eingeschränkt. Die von WROBLEWSKI (38, 40) angegebenen oberen Grenzwerte des Normalbereichs (für beide Enzyme 20 mU/ml) konnten bei Nachuntersuchungen an großen Kollektiven nicht bestätigt werden (10, 11, 13, 18, 19, 22, 23, 25, 26, 30, 31); sie lagen erheblich niedriger und wurden von FEISSLI et al. mit 11,3 mU für SGOT und 8,9 mU/ml für SGPT angegeben (9).

Es resultierten daraus die paradox erscheinenden Befunde, daß bereits Anstiege der Enzymaktivitäten im Normbereich nach WROBLEWSKI als sicheres Zeichen für das Vorliegen einer Erkrankung gewertet werden mußten (4, 8, 12, 17).

Legt man - wie in unseren Untersuchungen - die nach strengen Kriterien gewonnenen Normalwerte der Transaminasen einer Gruppe objektiv gesunder und subjektiv beschwerdefreier Erwachsener von SCHMIDT und SCHMIDT sowie FEISSLI et al. zugrunde, zeigt sich, daß für optimale Substratkonzentrationen neue Normalwerte gültig sind.

Ein allgemeingültiger Normalbereich kann jedoch ohne Berücksichtigung des Alters und des Geschlechts nicht mehr angegeben werden, da zwischen Geschlechtern einerseits und Altersgruppen andererseits hochsignifikante Unterschiede ermittelt wurden (siehe Abb. 2-5).

Aus der Regressionsanalyse ergab sich, daß der Faktor NT/AT abhängig ist von der Höhe der gemessenen Aktivität im alten Test - die Verschiebung verläuft nicht linear (Abb. 1).

SCHMIDT und WILDHIRT fanden bei geringbis mäßig aktiven chronischen Hepatitiden in 5 % eine normale GOT- und in 9 % eine normale GPT-Aktivität (21). Da hierbei mit den alten Tests gearbeitet wurde, kann bei Verwendung optimierter Tests aufgrund der nicht linearen Verschiebung erwartet werden, daß diese Ergebnisse verbessert werden könnten.

Von RICHTERICH (28) wurde die Auffassung vertreten, daß jedes Labor - aufgrund der weiten Schwankungen des Normalbereichs im alten Test bei verschiedenen Untersuchern (1, 9, 24, 36) - seine eigenen Normalwerte habe. Diese bereits mehrfach widersprochene (9, 21) Auffassung ist bei Verwendung optimaler Substratkonzentrationen sicher nicht länger aufrechtzuerhalten, da bisher keine optimalen Testbedingungen vorlagen.

Für die Diagnostik und Verlaufskontrolle von chronischen Hepatitiden und Zirrhosen, bei denen Transaminaseaktivitäten in der Mehrzahl der Fälle nur minimal erhöht sind, ist ferner bei Verwendung optimierter Tests durch die nichtlineare Verschiebung des Faktors NT/AT zu AT eine genauere Erfassung möglich. Das ergibt sich aus unseren Untersuchungen an Gesunden jedoch nur indirekt, da in der Regressionsanalyse lediglich der Bereich 2 - 10 mU/ml im alten Test erfaßt wurde. Für genauere Aussagen im Bereich über 10 mU sind weitere Untersuchungen erforderlich, die an entsprechenden Krankenkollektiven vorgenommen werden müßten.

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß bei optimalen Substratkonzentrationen hochsignifikant höhere Aktivitäten beider Transaminasen gemessen wurden, als bei Verwendung der bisher üblichen Testkombinationen (15, 39).

Dabei liegt der Anstieg bei SGPT wesentlich höher als bei SGOT, wie bereits von HENRY (14) et al. festgestellt wurde.

Der Zuwachs der gemessenen Aktivitäten im optimierten Test gegenüber den alten Tests war in unseren Untersuchungen größer als bei HENRY et al., der einen Faktor NT/AT von 1,2 für SGOT und 1,48 für SGPT ermittelte. Wir fanden den Faktor NT/AT für SGOT = 1,39, für SGPT = 2,28 ohne signifikante Geschlechtsunterschiede.

Die Differenzen erklären sich einmal aus den verschiedenen Versuchbedingungen (Temperatur, Photometer, Serumeinsatz), zum anderen aus der unterschiedlichen Anzahl der Sera:

HENRY prüfte je 40 Sera bei SGOT und SGPT, während hier je 140 Sera untersucht wurden. Die Versuchspersonen waren bei HENRY außerdem nicht näher definiert.

Grundsätzlich lagen die Mittelwerte aller Altersgruppen zusammengenommen für Männer höher als für Frauen im alten und optimierten Test, in guter Übereinstimmung für den alten Test mit FEISSLI et al. (9), FLEISHER et al. (10), SHAW et al. (33) und SIEKERT et al. (34).

Die von SOLBACH und MERTEN (35) gefundenen erhöhten Aktivitäten im höheren Lebensalter (60-84 Jahre) gegenüber

einer Kontrollgruppe (20-40 Jahre) können wir, wie auch SHAW et al. (33) nicht generell bestätigen.

Errechnet man an Hand unserer Messungen arithmetische Mittelwerte für Gruppen 20-40 jähr. und 60-80 jähr. getrennt nach AT und NT sowie nach Geschlechtern, finden sich höhere Aktivitäten nur bei den weiblichen Gruppen. Dabei sind die Unterschiede bei Verwendung optimierter Tests wesentlich ausgeprägter (Tabelle VI).

Wie unsere Ergebnisse zeigen, fanden wir im optimierten Test bei Aufgliederung des Untersuchungsgutes in sieben Altersgruppen die höchsten Aktivitäten bei den Männern der Gruppe 40-49 Jahre, bei den Frauen der Gruppe 50-59 Jahre. Dies gilt für beide Enzyme.

Diese Beobachtung wurde bisher - soweit uns bekannt - in der Literatur nicht mitgeteilt. In wieweit hierbei hormonelle Verschiebungen - wofür der Altersbereich spricht - eine Rolle spielen, könnten Untersuchungen zeigen, bei denen gleichzeitig mit den Enzymmessungen Hormonbestimmungen durchgeführt werden.

Eine wesentliche Erweiterung der diagnostischen Aussagefähigkeit enzymatischer Tests brachte die korrelative Betrachtung verschiedener Enzyme, das heißt die Aufstellung sogenannter Enzymmuster. In der Klinik ist ein von DeRITIS (7) 1957 eingeführter Quotient vor allem von differenzialdiagnostischer Bedeutung. Er ist definiert als das Verhältnis von SGOT/SGPT und beträgt normalerweise 1,3. Bei Transaminasenerhöhung spricht ein Quotient unter 1 für eine akute Hepatitis (29).

Faßt man in unseren Untersuchungen alle Meßwerte für optimale Substratkonzentrationen zusammen und errechnet den DeRITIS-Quotienten, ergibt sich ein Wert von 0,9. Das bedeutet: für optimierte Tests müssen Quotienten neu festgelegt werden sofern die Verwendbarkeit des DeRITIS-Quotienten nicht überhaupt infrage gestellt wird.

Zur Differentialdiagnose ikterischer Erkrankungen wird zusätzlich ein weiterer Quotient herangezogen: GOT+GPT/GLDH (30, 32). Durch erhebliche Zunahme vor allem der GPT ist auch dieser Quotient für optimierte Tests nicht mehr gültig.

In der Klinik ist es heute üblich, aus der Höhe der Enzymaktivitäten im Serum prognostische und diagnostische Schlüsse zu ziehen. So kommen beispielsweise beim akuten Schub einer chronischen Hepatitis Aktivitäten über 500 mU/ml praktisch nicht vor; beim Herzinfarkt gilt ein Anstieg der GOT über 150 mU/ml als prognostisch ungünstig. (29).

Wie sich aus den vorliegenden Untersuchungen ableiten läßt, müssen bei optimalen Substratkonzentrationen für prognostische Aussagen neue Richtwerte erstellt werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Vorliegende Untersuchungen dienten dem Zweck, vergleichende Transaminasenbestimmungen mit suboptimalen d.h. bisher klinisch üblichen, und optimalen Substratkonzentrationen durchzuführen.

Dafür wurden insgesamt 280 Normalsera - in je sieben Altersgruppen männlichen und weiblichen Geschlechts aufgegliedert - untersucht.

1. Es zeigten sich hochsignifikant höhere Aktivitäten im optimierten Test als bei Verwendung bisher klinisch gebräuchlicher Testkombinationen.

2. Für den optimierten Test wurden die höchsten Aktivitäten bei Männern der Altersgruppe 40-49 Jahre, bei Frauen der Altersgruppe 50-59 Jahre ermittelt.

3. Frauen zeigten bei Vergleich der Mittelwerte beider Geschlechter im alten und optimierten Test niedrigere Aktivitäten als Männer.

4. Ein allgemeingültiger Normalbereich, d.h. ein für Männer und Frauen aller Altersgruppen zutreffender Bereich, kann für den optimierten Test nicht mehr angegeben werden. Vielmehr gilt für jedes Geschlecht und jede Altersgruppe ein eigener Normalbereich. Innerhalb der Altersgruppen bestehen bei Vergleich der Mittelwerte hochsignifikante Unterschiede.

5. Die Abhängigkeit der Relation NT/AT von der Höhe der gemessenen Aktivität im alten Test ließ sich im Bereich von 2-10 mU/ml als Polynom 3. Grades darstellen.

Aus diesen Ergebnissen wurden praktische Folgerungen gezogen und Veränderungen, die sich in der Enzymdiagnostik bei Verwendung optimaler Substratkonzentrationen ergeben, diskutiert.

F. L I T E R A T U R

1. Baier H., G. Hennemann u. E. Mühler:

Beitrag zur Aktivitäts-Beurteilung chronischer Lebererkrankungen durch Bestimmung von Serum-Enzymen.
Klin.Wschr. 39, 117 (1961).

2. Braunstein, A. E. u. Kritzmann, M. G.

Nature, London 140, 503 (1937).

3. Braunstein A. E. Advanc. Protein Chem. 3, 1 (1947).

4. Burstein J. and Harjanne:

Glutamic oxalacetic transaminase and C-rective protein in myocardial infarction with special reference to the electrocardiographic pattern.
Acta med. scand. 163, 175 (1959).

5. Cohen, P. P.: in The Enzymes, vol. 1, part 2, p. 1040.

Ed. by Summer, J. B. u. Myrbäck, K. New York:
Academic Press Inc. (1951).

6. Cohen, P. P.: in Chemical Pathways of Metabolism, vol. 2, p. 29.
Ed. by Greenberg, D. M. New York: Academic Press Inc. (1954).

7. DeRitis, F., M. Coltori und Giusti:

Clin. chim. Acta, Amsterd. 2 : 70 (1957).

8. Dewar, H. A., N. R. Rowell and A. J. Smith:
Serum glutamatic oxalacetic transaminase in acute myocardial infarction.
Brit. med. J. 1958 II, 1121.

9. S. Feissli, G. Forster, G. Laudahn, E. u. F.W. Schmidt:

Normalwerte und Alterung von Hauptkettenenzymen im Serum.
Klin.Wschr. 44, 7 : 390-396 (1966).

10. Fleisher, G. A., Wakim, K. G. and Goldstein, N. P. :

Glutamic-oxalacetic transaminase and lactic dehydrogenase in serum and cerebrospinal fluid of patients with neurologic disorders.
Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 32 : 188-198, (1957).

11. Foulk, W. T. and G. A. Fleisher:

The effect of opiates on the activity of serum transaminases.
Proc. Mayo Clin. 32, 405 (1957).

12. Goble A. J. and E. N. O'Brien:

Acute myocardial ischaemia. Significance of plasma transaminase activity.
Lancet 1958 II, 873.

13. Haug H. u. A. Kluge:

Die Plasma/Serum-Enzym-Aktivitäten der LDH, MDH, GOT, GPT bei Neugeborenen und Erwachsenen.
Klin.Wschr. 43, 680 (1965).

14. Henry, R. J., Neil Chiamori, Orville J. Golub, S. Berkman:

Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamic- oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase and lactic acid dehydrogenase.
Amreican J. of Clinical Pathology 34, 381-398 (1960).

15. Karmen, A.:

A note on the spectrophotometric assay of glutamic-oxal-acetic transaminase in human blood serum.
J. Clin. Invest., 34 : 131-133, (1955).

16. Karmen, A.,Wroblewski, F. und Ladue, J. S. :

Transaminase activity in human blood.
J. Clin. Invest. 34, 126 (1955).

17. Kattus, A. A., R. Watanabe and C. Semenson:

Diagnostic and prognostic significance of serum trans-aminase levels in coronary occlusive disease.
Circulation 15, 502 (1957).

18. King, J. :

Practical clinical enzymology;
London - Toronto - N. York: D. van Nostrand u. Co. (1965).

19. Klaus, D.:

Die diagnostische Bedeutung von Serum-Ferment-Bestimmungen unter besonderer Berücksichtigung der Serum-Aminopeptidase.
Med. Welt 1962, 644.

20. Kreutz, F. H.:

Enzymaktivitätsbestimmungen.
Internist 8, 12 425-31, (1967).

21. Kreutz, F. H. :

Internist 7. 13 (1966).

22. Laudahn, G. :

Moderne Enzymdiagnostik in der Klinik. Normalwerte und typische Wertrelationen bei Leberkrankheiten und akutem Herzinfarkt.
Ther. Mt. 10, 190 (1960).

23. Laudahn, G.:

Fermentaktivitäten und Konzentration von Stoffwechselzwischenprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten.
Klin. Wschr. 37, 850 (1959).

24. Leipold, H., H. Wüst u. H. Schön:

D.M.W. 86, 1341 (1961).

25. Merten, R. u. G. Solbach:

Enzym-Verteilungsmuster des glykolytischen Systems und des Citronensäurezyklus im Plasma Krebskranker.
Klin. Wschr. 39, 222 (1961).

26. Rainer, O.:

Zur diagnostischen Bedeutung der GO-Transaminase-Bestimmung im Serum.
Wien. klin. Wschr. 71, 774 (1959).

27. Report of the Commission on Enzymes of the International Union of Biochemistry:
in Comprehensive Biochemistry. Edited by M. Florkin and E. H. Stotz Elsevier Publ. Comp., Amsterdam (1964).

28. Richterich, R.:

Klinische Chemie. Basel u. New York: S. Karger (1965).

29. Schmidt, E. und F. w. Schmidt:

Enzym-Fibel, C. F. Boehringer u. Söhne, Mannheim (1966).

30. Schmidt, E. u. F. W. Schmidt:

Enzymbestimmungen im Serum bei Lebererkrankungen, Funktions-Muster als Hilfsmittel der Diagnose.
Enzymol. biol. clin. 3, 1 (1963).

31. Schmidt, F. W. :

Enzymbestimmungen zur Diagnose und Verlaufsbeobachtung von Lebererkrankungen.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 1964, S. 612.

32. Schmidt, F. W.:

Funktionsdiagnostik von Lebererkrankungen.
Internist, 8, 12 431 - 438 (1967).

33. Shaw, R. F., C. M. Pearson and S. R. Chowdhury:

Statistical characterictics and normal values of four serum enzymes.
Enzym. biol. clin. 6 : 10-24 (1966).

34. Siekert, R. G. and Fleisher, G. A.:

Serum glutamic oxalacetic transaminase in certain neurologic and neuromuscular diseases.
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 31 : 459-464 (1956).

35. Solbach, H. G. u. R. Merten:

Mitt. d. GBK II, 388 (1961).

36. Stampfli, K., A. Neiger, H. Messerli, G. Halle und R. Richterich:

Schweiz. med. Wschr. 92, 511 (1962).

37. Wissenschaftl. Tabellen 1963:

Herausgegeben von der J. R. Geigy AG. Basel.

38. Wroblewski, F.:

Biochemical biopsy via body fluids.
New York: Sloan Kettering Inst. for cancer research (1958).

39. Wroblewski, F. and LaDue, J. S.:

Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease.
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 91 : 569-571 (1956).

40. Wroblewski, F. and J. S. LaDue:

Serum glutamic oxalacetic transaminase activity as an index of liver cell in jury: A preliminary report.
Ann. intern. Med. 43, 345 (1955).

Herzlich bedanke ich mich bei

Herrn Privatdozent Dr. med. G. L a u d a h n

für die Themenstellung und die
verständnisvolle Überwachung dieser Arbeit.

Herrn Dr. H a r t m a n n

danke ich für die Einarbeitung in die
Computer-Analyse.

L E B E N S L A U F

Am 10. Februar 1939 wurde ich in Berlin als Sohn des Wirtschaftsprüfers Heinrich Kölling und seiner Ehefrau Hertha geb. Kaehne geboren.
1943 starb mein Vater.

Durch den Verlauf des Krieges verzogen meine Mutter, mein Bruder und ich nach Hildburghausen in Thüringen. Dort besuchte ich von 1945 - 1953 die Zentralschule. Da mir der Besuch der Oberschule verweigert wurde, kam ich über West-Berlin in die Bundesrepublik und besuchte von 1953 - 1959 als Stipendiat die Urspringschule bei Schelklingen in Württemberg.

Nach dem Abitur studierte ich von 1959 - 1965 an der Freien Universität Berlin Humanmedizin. Mein Studiengang verlief normal. Am 29. März 1965 bestand ich das Staatsexamen.

Die Medizinalassistentenzeit leistete ich an verschiedenen Krankenanstalten in Berlin und Westdeutschland ab.

Mit Wirkung vom 31. März 1967 wurde mir die Bestallung als Arzt zuerkannt.

Seit 1. Juni 1967 befinde ich mich in der internistischen Facharztausbildung im Städtischen Krankenhaus Berlin-Wilmersdorf.